

Zur Analytik des Rheins

Irene Köhler

Zur Analytik des Rheins

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Irene Köhler
aus
Lust bei Staßfurt

Oktober 1958



5349/60

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Hörhammer

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1958

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

292./64. Band, Heft 11, Seite 591—601

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim / Bergstr.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1793. L. Hörhammer, H. Wagner und I. Köhler

Neue Untersuchungen über die Inhaltsstoffe von *Rheum palmatum* L.

1. Mitteilung: Zur Analytik des Rheins

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München
Direktor: Prof. Dr. L. Hörhammer

(Eingegangen am 2. Februar 1959)

Für das Rhein aus *Rhizoma Rhei* hat O. A. Oesterle¹⁾ eine Konstitution angegeben, die seither immer wieder referiert wurde und durch die jüngsten Arbeiten von A. Stoll und Mitarbeitern²⁾ endgültig gesichert schien. Demnach sollte dem Rhein die Struktur einer 1,8-Dihydroxy-anthrachinon-3-monocarbonsäure (I) zukommen.

Zweifel an dieser Schreibweise entstanden, als sich herausstellte, daß dieses Rhein durch einstündige Salzsäurebehandlung in der Hitze noch weiter aufspaltbar war³⁾. Da sich das Spaltprodukt in alkalischer Lösung beim Lutteinleiten wieder quantitativ in die Ausgangssubstanz zurückverwandeln ließ und das Rhein außerdem auf dem Wege der einfachen Dehydrierung aus dem Dianthron Sennidin (II) dargestellt werden konnte, vermuteten wir für das Rhein eine bimolekulare Struktur. Die bisher ebenfalls nicht berücksichtigte Erscheinung der Thermochromie ließ eine Dehydrodianthron-Struktur mit einer C=C-Verknüpfung in meso-Stellung erwarten. Demnach mußte das bisher beschriebene Rhein eine 1,8,1',8'-Tetrahydroxy-10,10'-dehydrodianthron-3,3'-dicarbonsäure (III) sein, wofür wir jetzt folgende Belege haben.

Oxydative und reduktive Aufspaltung des Rheins (vgl. dazu Abb. 3)

Dargestellt wurde das Rhein von uns aus Aloin nach R. Robinson und J. L. Simonsen⁴⁾, aus den Sennosiden nach A. Stoll und Mitarbeitern²⁾, durch Chromsäure- und Eisen-III-chlorid-Oxydation, sowie aus der Droge nach einem von uns modifizierten Verfahren. Die hierbei erhaltenen Produkte stimmten nach dem Umkristallisieren aus Pyridin und anschließender Mikrosublimation in ihren Schmelzpunkten mit den Literaturangaben überein. Papierchromatographisch lag es mit dem Sennidin in zwei Lösungsmittelsystemen annähernd auf gleicher Höhe⁵⁾ 6).

Die weitere Aufspaltung gelang durch einstündiges Erhitzen mit 10%iger Salzsäure. Aus dem Reaktionsgemisch erhielten wir durch Mikrosublimation zwei

¹⁾ O. A. Oesterle, Arch. Pharmaz. 250, 300 (1912).

²⁾ A. Stoll, B. Becker und W. Kussmaul, Helv. chim. Acta 32, 1892 (1949).

³⁾ H. Wagner und I. Köhler, Naturwissenschaften 44, 260 (1957); L. Hörhammer, H. Wagner und I. Köhler, Naturwissenschaften 45, 389 (1958).

⁴⁾ R. Robinson und J. L. Simonsen, J. chem. Soc. [London] 95, 1085 (1909).

⁵⁾ Vgl. dazu H. Auerhoff und E. W. Neuhoß, Dtsch. Apotheker-Ztg. 94, 541 (1954).

⁶⁾ E. Schratz und H. J. Vethacke, Planta Medica 6, 44 (1958).

Kristallfraktionen, von denen keine mit dem ursprünglichen Rhein identisch war. Die erste Substanz sublimierte bei 125°C in gelbgefärbten Plättchen, schmolz bei 169°C und erwies sich nach UV-Spektrum und Reaktionsweise als ein bisher noch nicht beschriebenes Rheinanthranol (IV)*). Das zweite Sublimat (Sublimationspunkt = 155°C), mengenmäßig überwiegend, bestand aus gelborange gefärbten spießigen Kristallen, die bei 175°C schmolzen und sofort die Bornträger-Reaktion gaben. Mit Essigsäureanhydrid entstand ein Diazetat vom Schmp. = 182°C . Wie sich hieraus und aus dem übrigen Verhalten der Substanz ableiten ließ, mußte es sich hierbei um das bisher ebenfalls nicht bekannte Monorhein (I) handeln. Im Butanol-Wasser-System lagen beide Verbindungen nur wenig unter dem Rheum-Emodin.

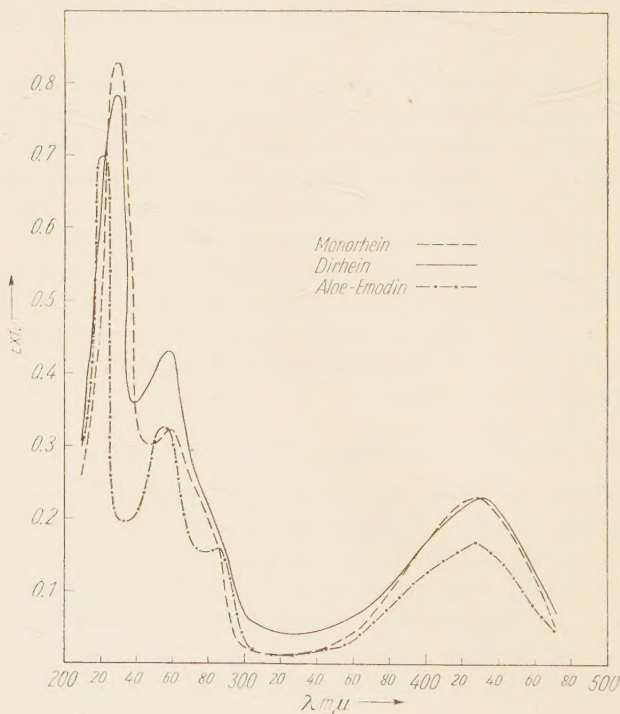


Abb. 1. Absorptionsspektren von Monorhein, Dirhein und Aloe-Emodin in alkoholischer Lösung.

Die reduktive Aufspaltung des Dirheins mit Zink oder Zinnchlorür und Salzsäure führte zu dem gleichen Rheinanthron (Schmp. = $250\text{--}280^{\circ}\text{C}$) (V), das bereits A. Stoll und Mitarbeiter⁷⁾ bei der hydrogenolytischen Spaltung des Sennidins er-

*) Das gleiche Rheinanthranol erhielten wir später auch aus dem Monorhein durch kurze Zink-Eisessig-Behandlung.

⁷⁾ A. Stoll, B. Becker und A. Helfenstein, *Helv. chim. Acta* 33, 313 (1950).

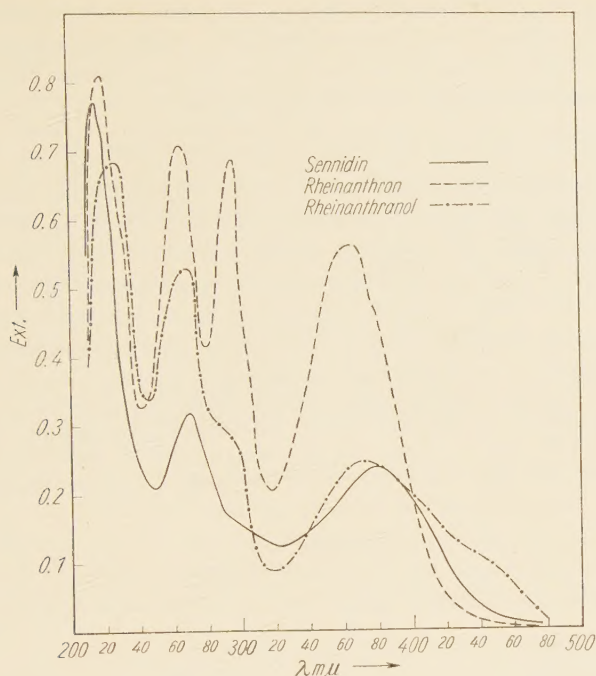


Abb. 2. Absorptionsspektren von Rheinanthron, Rheinanthranol und Sennidin in alkoholischer Lösung.

halten hatten und das wohl die einzige monomere Rheinform gewesen sein dürfte, die bisher bekannt war.

Damit war gleichzeitig wahrscheinlich, daß die Verknüpfung der beiden Rheinmoleküle im Dirhein an den beiden meso-Kohlenstoffen stattgefunden hatte, da nach *H. Brockmann*⁸⁾ bimolekulare Verbindungen der Dianthron-Reihe mit einer C=C-Verknüpfung zwischen C₄ und C₄, bzw. C₅ und C₅, unter diesen Bedingungen nicht zu den monomeren Verbindungen aufgespalten werden.

Über die Aufspaltung von Dehydrodianthron und Dianthronen*)

Die äußerst leichte Spaltbarkeit der Doppelbindung im Dirhein durch Salzsäure-Einwirkung überraschte, denn im allgemeinen erfordert die oxydative Spaltung von C=C-Bindungen energischere Bedingungen. Nachdem aber bekannt ist, daß auch die C—C-Bindung im Sennidin unter extrem milden Bedingungen reaktiv zum Rheinanthron aufgespalten wird, und bereits *A. Stoll* und Mitarbeiter⁷⁾ zeigen konnten, daß ein unsubstituiertes Dianthron wesentlich schwerer aufspaltet als ein Dianthron mit α-Hydroxyl-Substitution, dürften auch beim Dirhein die

*) An Stelle von Dianthron gebrauchten *A. Stoll* und *H. Brockmann* in ihren Arbeiten noch die Bezeichnung „Dihydrodianthron“, die wir fortan durch „Dianthron“ ersetzen wollen.

⁸⁾ *H. Brockmann* und *A. Eggers*, Chem. Ber. 91, 86 (1958).

gleichen sterischen Einflüsse wirksam sein. Was die von uns beobachtete Aufspaltung des Sennidins durch Salzsäure betrifft*), so glauben wir, daß auch diese über das Dehydrodianthron läuft, da man bereits nach kurzer Salzsäure-Einwirkung neben Monorhein immer auch Dirhein findet.

Über die Dimerisierung des Rheins (vgl. dazu Abb. 3)

Die Tatsache, daß man in früheren Arbeiten nie das eigentliche Rhein und Rheinanthranol nachgewiesen hat, wird dadurch erklärt, daß das primär gebildete Rheinanthranol sofort wieder zum Dirhein weiter oxydiert worden war. Soweit diese Reaktionen nicht quantitativ verliefen, wurden sie durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Pyridinlösung zu Ende geführt, und es ist daher nicht verwunderlich, daß die Darstellung eines einheitlichen Rheinpräparates auf Schwierigkeiten stieß.

Die Verknüpfung von zwei Molekülen Anthranol zum Dianthron ist ein Spezialfall der schon lange bekannten oxydativen C—C-Verknüpfung von Phenolen. Zum erstenmal wurde diese Reaktion von *F. Hauser*⁹⁾ und *H. Mühlemann*¹⁰⁾ beobachtet. Später benutzte sie auch *O. Dimroth*¹¹⁾ zur Synthese des Dianthrone, und *A. Stoll* modifizierte diese Reaktion, um die Struktur des Sennidins zu beweisen. In diesem Zusammenhang ist

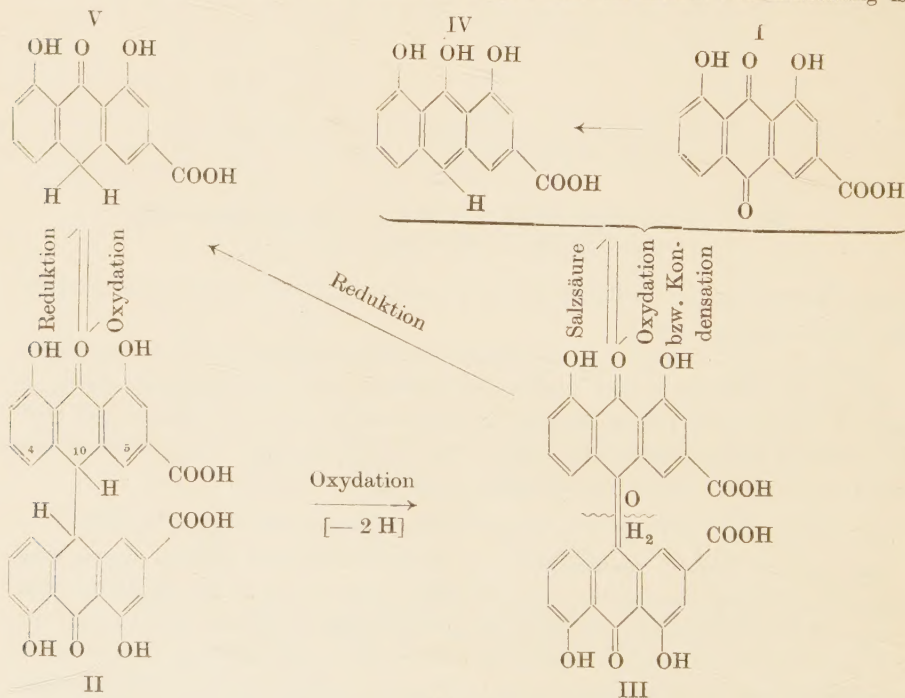


Abb. 3

*) Bisher galt das Sennidin nur spaltbar durch Reduktion mit Zink-Eisessig, katalytische Hydrierung und Chromsäure- bzw. Eisen-III-chlorid-Oxydation.

⁹⁾ *F. Hauser*, *Pharmac. Acta Helvetica* 6, 79 (1931).

¹⁰⁾ *H. Mühlemann*, *Pharmac. Acta Helvetica* 24, 343 (1949).

¹¹⁾ *O. Dimroth*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 34, 219 (1901).

auch auf die kürzlich veröffentlichte Hypericin-Synthese von *H. Brockmann*¹²⁾ hinzuweisen, in der ein Einodinanthon ausschließlich durch Luftdehydrierung in ein Naphthodianthon übergeführt wird.

Da bei der Salzsäurebehandlung des Dirheins ein Gemisch aus Anthranol und Anthrachinon entsteht, erhob sich die Frage, ob nur das Rheinanthranol oder auch das Rhein die Fähigkeit zur Dimerisierung besitzt. Wir haben verschiedene Oxydationsversuche durchgeführt, aber in jedem Fall nachweisen können, daß nurmehr Dirhein in der Reaktionslösung vorhanden war. Hieraus muß gefolgert werden, daß auch Rheinmoleküle mit Rheinanthranolen bzw. -anthronen unter Kondensation zu einer bimolekularen Verbindung vom Typ des Dehydrodianthrons verknüpft werden können, wozu kein Sauerstoff nötig ist.

Das Monorheinanthron führt unter den gleichen Bedingungen zum Dianthon, was längst bekannt war. Allerdings hängt es von der Stärke des Oxydationsmittels, der Dauer seiner Einwirkung und der Temperatur ab, ob daneben nicht bereits auch Dirhein gebildet wird.

Die Dehydrierung des Rheinanthrons bleibt somit nicht, wie *H. Brockmann*¹²⁾ vermutete, auf der Stufe des Dianthrons stehen, sondern führt unter gewissen Bedingungen ebenso wie beim Penicilliopsin zu der entsprechenden Dehydroform¹³⁾. Die letzte Stufe der Dehydrierung läßt sich photometrisch verfolgen (Abb. 4). Ob das Dirhein darüber hinaus noch zu einem Naphthodianthon dehydriert werden

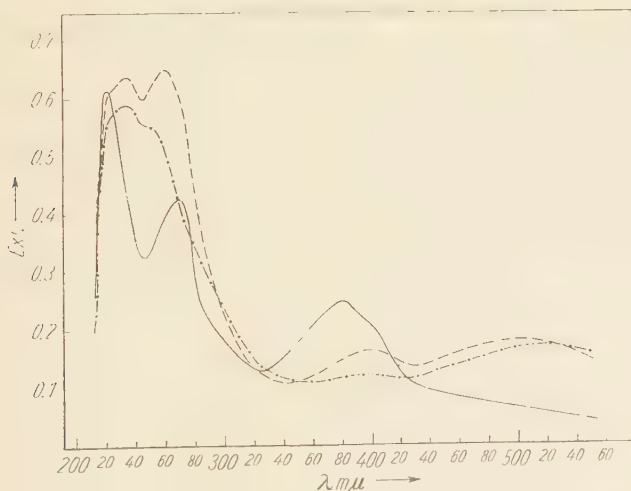


Abb. 4. Dehydrierung des Sennidins zum Dirhein*).

—	Sennidin	} gem. in n/100 KOH
- - - - -	Sennidin ($\frac{1}{4}$ Std. erhitzt)	
· - · - ·	Sennidin ($\frac{1}{2}$ Std. erhitzt)	

*) Da gleichzeitig Polymerisationsreaktionen ablaufen, liegt die Extinktion bei 510 mμ nach dem Erhitzen niedriger als erwartet.

¹²⁾ *H. Brockmann* und *A. Eggers*, Chem. Ber. 91, 547 (1958).

¹³⁾ *H. Brockmann* und *R. Mühlemann*, Chem. Ber. 82, 348 (1949).

kann, was bei Dianthronen, die in p-Stellung zu den C-Atomen 4,4'- und 5,5'-Hydroxygruppen enthalten, zu erwarten wäre¹⁴⁾, muß vorerst noch offen bleiben.

Thermochromie

Erhitzt man das Dirhein auf dem Kofler-Heizblock auf 250° C, so verwandeln sich die zunächst gelbgefärbten nadelförmigen Kristalle in eine neue Kristallform. Oberhalb 250° C nehmen die Kristalle eine rote Farbe an, werden größer und bilden schließlich kräftig rotgefärbte scharfkantige Formen. Beim Abkühlen ist die Farberscheinung wieder teilweise reversibel. Thermochromie-Erscheinungen wurden in der Anthrachinonreihe bisher nur bei aromatisch substituierten Äthylenen vom Typ des Dehydrodianthrone beobachtet¹⁵⁾ und erst kürzlich wieder eingehend von G. Kortüm und G. Friedheim¹⁶⁾ und W. Theilacker und Mitarbeitern¹⁷⁾ untersucht. Die beobachtete Thermochromie dürfte somit ein weiterer Hinweis auf die C=C-Verknüpfung sein.

Azetate und CH-Werte

Für das Dirhein war ein Tetraazetat, für das Monorhein ein Diazetat zu erwarten. Wir erhielten beim Monorhein ein Azetylprodukt (Schmp. = 182° C), das auf die Formel $C_{15}H_8O_6$ berechnet zwei Azetylgruppen enthielt, während das Dirhein entsprechend der Formel $C_{30}H_{16}O_{10}$ (Schmp. = 216—218° C) drei oder vier Azetylreste aufgenommen haben mußte. Alle bisher in der Literatur für das Rhein angegebenen Schmelzpunkte liegen demgegenüber durchweg über 236° C. So schmolz das Monoazetylrhein von O. Hesse¹⁸⁾ bei 262—263° C, ein Diazetylrhein bei 236° C, ein gleiches von O. A. Oesterle¹⁹⁾ bei 247—248° C, von F. Tutin²⁰⁾ bei 258° C und auch A. Stoll und Mitarbeiter²⁾ finden für ein Diazetylrhein einen Schmelzpunkt von 247° C. Die Überprüfung der CH-Werte ergab: Die von O. A. Oesterle¹⁹⁾ und O. Hesse¹⁸⁾ gefundenen CH-Werte für das Rhein stimmen gut mit den für ein Monorhein berechneten überein, worauf sich im wesentlichen auch die Strukturangabe stützt. Da wir in der vorliegenden Untersuchung aber festgestellt haben, daß für das bisher referierte Rhein nur eine bimolekulare Struktur in Frage kommen kann, gibt es für diese Erscheinung nur zwei Erklärungen. Entweder liefert das Rhein wegen seiner schweren Verbrennbarkeit allgemein zu tiefe CH-Werte, oder die Verbrennung im Kontaktfenster führt immer zu monomeren Verbindungen, die als solche zur Bestimmung kommen. Auf Grund dieser Überlegungen kommt den CH-Werten nur wenig Bedeutung zu. Gleiches gilt auch für die Azetatwerte, solange noch die Molekulargewichtsbestimmung aussteht.

¹⁴⁾ H. Brockmann, E. H. Frhr. v. Falkenhausen, R. Neeff, A. Dorbars und G. Buddi, Chem. Ber. 84, 875 (1951).

¹⁵⁾ H. Mayer, Mh. Chem. 30, 165 (1909).

¹⁶⁾ G. Kortüm und G. Friedheim, Chem. Ber. 83, 508 (1950).

¹⁷⁾ W. Theilacker, G. Kortüm und E. Elliehausen, Chem. Ber. 89, 2314 (1956).

¹⁸⁾ O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 309, 32 (1899).

¹⁹⁾ O. A. Oesterle, Schweiz. Wschr. Pharmazie 40, 600 (1903).

²⁰⁾ F. Tutin und H. W. B. Clewer, J. chem. Soc. [London] 99, 946 (1911).

UV- und IR-Spektren

Das Dirhein absorbiert gegenüber dem Monorhein in n/100 methanolischer Kalilauge nur etwa 5–10 $m\mu$ längerwellig (515–520 $m\mu$) als das Monorhein (510 $m\mu$). besitzt aber einen niedrigeren molaren Extinktionskoeffizienten als das Monorhein. Aus dem UV-Spektrum ist somit nicht ohne weiteres ersichtlich, ob eine monomolekulare oder bimolekulare Verbindung vorliegt. Dieser Unterschied kommt aber in ihren IR-Spektren zum Ausdruck (Abb. 5–7). Das Dirhein hat

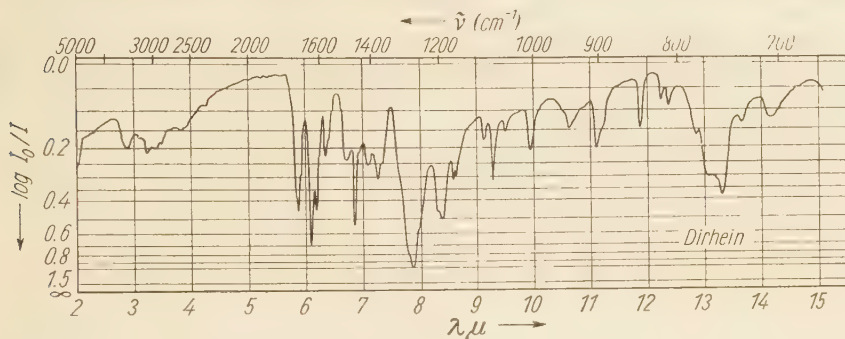


Abb. 5. IR-Spektrum von Dirhein

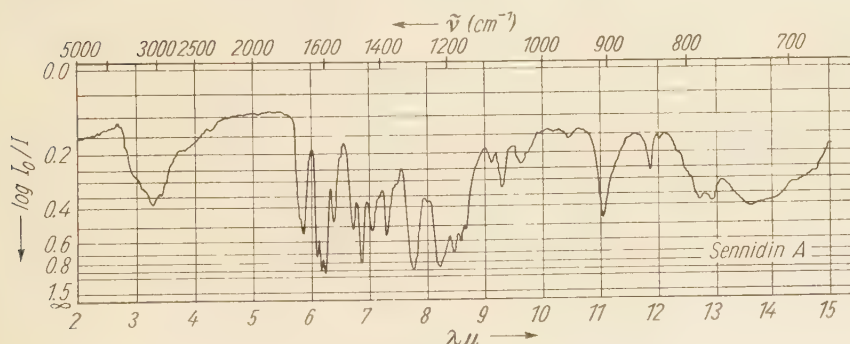


Abb. 6. IR-Spektrum von Sennidin A

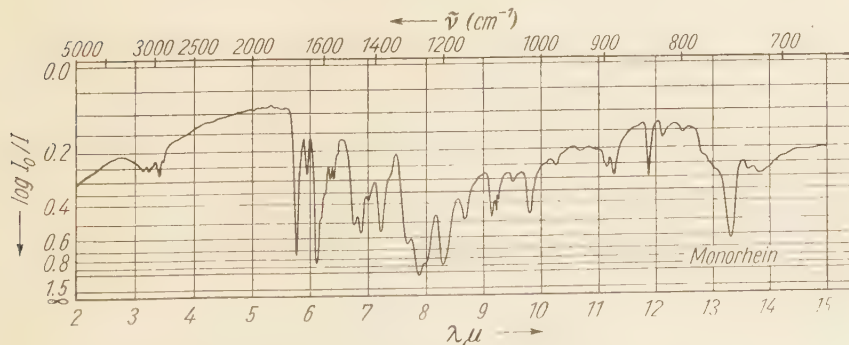


Abb. 7. IR-Spektrum von Monorhein

im Bereich von 1600—1800 cm^{-1} zwei, das Monorhein drei deutlich hervortretende Banden. Davon gehören jeweils die beiden kurzwelligen (Monorhein = 1735 cm^{-1} , Dirhein = 1705 cm^{-1}) zu der Carbonylschwingung der COOH-Gruppe*), die langwelligen zu den chelierten CO-Gruppen des chinoiden Systems. Entsprechend seiner monomolekularen Struktur findet man beim Monorhein noch zusätzlich die C=O-Bande der freien Carbonylgruppe (1682 cm^{-1}), die beim Dirhein und auch beim Sennidin fehlt**).

Diese Ergebnisse, die wir außerdem durch die Aufnahme der IR-Spektren von Aloe-Emodin, Istizin, Sennosid A und B, Penicilliposin und Hypericin und durch Vergleich mit Literaturspektren***) bestätigen konnten, decken sich mit den Arbeiten von *M. L. Josien* und *N. Fuson*²¹⁾, *M. St. C. Flett*²²⁾ und *D. Hadzi* und *N. Sheppard*²³⁾. Allgemein bietet somit die IR-Spektroskopie die Möglichkeit, bei α -hydroxylierten Anthrachinonen zwischen monomolekularen und bimolekularen Verbindungen zu unterscheiden.

Über das Vorkommen des Rheins in *Rhizoma Rhei* und die Biosynthese des Dirheins

Papierchromatographisch fanden wir, daß das Rhein in einem methanolischen Auszug monomer und dimer vorkommt, wobei der Dirheinanteil überwiegt. Glykosidisch gebunden findet sich ein Monorheinglykosid und ein Dirheinglykosid. Letzteres entspricht dem Sennosid A bzw. B und wurde bisher noch nicht beschrieben.

Nachdem das Dirhein ebenso wie das Dirheinanthron (Sennidin) durch Luftdehydrierung aus Monorheinanthranol zu erhalten ist, dürfte für die Biosynthese in der Pflanze der gleiche Weg beschritten werden, wie ihn kürzlich *H. Brockmann*²⁴⁾ für das Hypericin formuliert hat: Verknüpfung von zwei Molekülen Rheinanthranol zum Dirheinanthron und oxydative Dehydrierung über dessen Enolform zum Dehydrodirheinanthron (Dirhein). Die Verglykosidierung dürfte erst nach der Dehydrierung erfolgen, da Glykoside dieses Typs gegen Oxydation geschützt sind.

Diskussion und Zusammenfassung

Es wird gezeigt, daß das Rhein, welches man aus *Rhizoma Rhei* isoliert, entgegen der bisherigen Ansicht nicht monomolekular, sondern bimolekular, und zwar sehr wahrscheinlich in einer Dehydrodianthronstruktur vorliegt und alle bisher gegebenen analytischen Daten dem Dirhein zukommen, während das eigentliche Rhein der Formel *Oesterles* und das ebenfalls bisher nicht bekannte Rheinanthranol hieraus erst durch Salzsäurebehandlung entsteht. Als Beweis für die

*) Im allgemeinen wird diese Bande längerwellig gefunden.

**) Ein Grund für die geringe Intensität dieser Bande ist uns nicht bekannt.

***) Dankenswerterweise von Herrn Dr. W. Steidle, Fa. Thomae, Biberach/Riß, zur Verfügung gestellt.

²¹⁾ *M. L. Josien* und *N. Fuson*, J. Amer. chem. Soc. 73, 478 (1951).

²²⁾ *M. St. C. Flett*, J. chem. Soc. [London] 1441 (1948).

²³⁾ *D. Hadzi* und *N. Sheppard*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5460 (1951).

²⁴⁾ *H. Brockmann* und *B. Franck*, Naturwissenschaften 42, 45 (1955).

bimolekulare Struktur des Dirheins sehen wir an: 1. die oxydative und reduktive Aufspaltbarkeit zum Monorhein bzw. Monorheinanthranol, 2. die Dimerisierung der Spaltprodukte, 3. das Fehlen einer freien C=O-Bande im IR-Spektrum und 4. die Erscheinung der Thermochromie. Die Tatsache, daß das Rhein in einer monomolekularen und bimolekularen Form vorkommt und man unter den Bedingungen der bisher durchgeführten Sennosidbestimmung²⁵⁾ in der Hauptsache nur das Dirhein erfaßt, wird in Zukunft zu berücksichtigen sein.

Wir danken den Herren Prof. Dr. H. Auterhoff, Braunschweig, Prof. Dr. H. Brockmann, Göttingen, und Prof. Dr. G. Kortüm, Tübingen, für Hinweise und wertvolle Ratschläge.

Herrn Dr. J. Renz, Direktor der Fa. Sandoz, Basel, sind wir für die Überlassung von Sennosiden zu großem Dank verpflichtet, ebenso Herrn Prof. Dr. H. Brockmann, Göttingen, für die Überlassung von Proben Penicillioxin und Hypericin.

Herrn Dr. E. Biebert, Max-Planck-Institut für Biochemie, München, danken wir für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren.

Experimenteller Teil

1. Darstellung von Dirhein aus Rhizoma Rhei

100 g pulverisierte Droge*) wurden mit 1,5 l 70%igem Methanol 1 Std. am Rückfluß extrahiert, nach dem Absitzen die überstehende Lösung abgossen, der Rückstand nochmals mit 500 ml 70%igem Methanol geschüttelt und die filtrierte Lösung mit dem ersten Auszug vereinigt. Nach Zugabe von 500 ml konz. Salzsäure wird $\frac{1}{4}$ Std. lang auf dem Dampfbad hydrolysiert, das Hydrolysat von Methanol befreit, in zwei Teile geteilt und jeweils viermal mit je 300 ml Äther ausgeschüttelt. Man engt die Ätherlösung auf 300 ml ein, wäscht mit destilliertem Wasser neutral und schüttelt anschließend dreimal mit 100 ml Natriumbikarbonatlösung aus. Sofortige Zugabe von Salzsäure bringt das Dirhein zur Ausfällung, welches zentrifugiert und nach mehrmaligem Waschen mit destilliertem Wasser aus siedendem Pyridin umkristallisiert wird. Das in Form eines hellgelben Nadelfilzes anfallende Rhein wird durch Trocknung bei 130–140° C von anhaftenden Pyridinresten befreit und anschließend auf dem Sublimationsblock der Sublimation unterworfen. Der ab 240° C sublimierende Anteil zeigt einen Schmelzpunkt von 316–319° C (nach A. Stoll 315–319° C). Im Hochvakuum (10^{-3} torr) sublimiert das Rhein bereits bei 190–195° C, wobei ein rotgefärbter Rückstand bleibt. Ausbeute: 220 mg.

$C_{30}H_{16}O_{10}$ (536)	Ber.: C 67,16%	H 3,00%
	Gef. **): C 63,50%	H 3,01%

**) Bei 130° C im Hochvakuum getrocknet. Verbrennungsrückstand = 1,43 %!

2. Darstellung von Monorhein und Monorheinanthranol aus Dirhein durch Salzsäurebehandlung

200 mg Dirhein lösten wir in 10 ml nKOH und fügten 190 ml Methanol hinzu. Die rotgefärbte Lösung wurde anschließend mit 100 ml 25%iger Salzsäure versetzt und am Rückflußkühler unter zeitweiligem Umschwenken des Kolbchens 2 Std. lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit befreiten wir die salzsaure Lösung vom Methanol, gaben den Niederschlag, der sich gebildet hatte, auf eine Sinternutsche und wuschen ihn mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Aus dem verbliebenen Rückstand erhält man durch Sublimation zwischen 125–128° C das Monorheinanthranol in Form gelbgefärbter Plättchen. Ausbeute: etwa 20 mg. Ab 155° C sublimiert das Monorhein. Ausbeute: Etwa

*) *Rheum palmatum* L. var. *tanguticum* des Handels.

²⁵⁾ H. Auterhoff, Arzneimittel-Forsch. 1, 412 (1951).

120 mg einer in spießigen Nadeln kristallisierenden Substanz, die bei 175°C schmilzt. Die Abtrennung des Monorheins vom Monorheinantranol ist im Hochvakuum (10^{-3} torr) bei $110\text{--}120^{\circ}\text{C}$ möglich.

Monorhein: $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_6$ (284)	Ber.: C 63,40%	H 2,80%
	Gef. *): C 57,29%	H 3,40%

*) Bei 130°C im Hochvakuum getrocknet. Verbrennungsrückstand = 9,30%!

3. Darstellung des Monorheinanthrans durch Reduktion des Monorheins

10 mg Monorhein wurden in 2,5 ml siedendem Eisessig gelöst und mit 1 ml einer 40%igen Lösung von Zinnchlorür und konz. Salzsäure versetzt und die Mischung 15 Min. lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde heiß durch eine Sinternutsche gegeben. Aus dem abgekühlten Filtrat kristallisierte nach mehreren Stunden das Monorheinantranol aus. Schmp. = 196°C ; Ausbeute: 6 mg.

4. Azetylierungen

a) Azetylierung des Dirheins.

30 mg Dirhein wurden in 3 ml Essigsäureanhydrid aufgeschlämmt und mit 1–2 Tropfen Schwefelsäure in Lösung gebracht. Nach 12- bzw. 24stündigem Stehen wurde die Lösung mit Wasser auf 20 ml verdünnt und das Azetylierungsprodukt ausgefällt, gründlich mit Wasser gewaschen und zweimal aus Äthylalkohol umkristallisiert. Ausbeute: 28 mg. Schmp. = $216\text{--}218^{\circ}\text{C}$.

Für $\text{C}_{33}\text{H}_{12}\text{O}_{10}$ $(\text{CH}_3\text{CO})_4$	Ber.: 24,4%	
Für $\text{C}_{30}\text{H}_{13}\text{O}_{10}$ $(\text{CH}_3\text{CO})_3$	Ber.: 19,5%	Gef.: 21,78%

b) Azetylierung des Monorheins.

30 mg eines durch fraktionierte Sublimation gereinigten Monorheins wurden in der unter a) beschriebenen Weise azetyliert. Ausbeute: 20 mg. Schmp.: 182°C .

Für $\text{C}_{18}\text{H}_6\text{O}_6$ $(\text{CH}_3\text{CO})_2$	Ber.: 23,3%	Gef.: 21,3%
--	-------------	-------------

5. Präparative Mikrosublimation

Die Mikrosublimation wurde auf einem Sublimationsblock unter Vorschaltung eines Regulierwiderstandes durchgeführt. Die Substanz verteilten wir in dünner Schicht auf die vier quadratischen Vertiefungen des Blockes, bedeckten diese mit Objektträgern und gewannen das Dirhein zwischen $240\text{--}280^{\circ}\text{C}$ und das Monorhein zwischen $155\text{--}165^{\circ}\text{C}$. Die Sublimate wurden in Abständen von 5 Minuten immer wieder entfernt.

6. Dimerisierung

a) 20 mg eines durch Salzsäurebehandlung erhaltenen Gemisches von Monorheinantranol und Monorhein wurden in 30 ml n/10 NaOH gelöst und in die Lösung 1 Std. lang Luft eingeleitet. Durch Ansäuern entstand ein Niederschlag, der bei der Mikrosublimation das Dirhein vom Schmp. $316\text{--}319^{\circ}\text{C}$ lieferte.

b) 20 mg Monorheinantron, erhalten durch Reduktion des Sennidins mit Zink und Eisessig nach A. Stoll, wurden in 20 ml n/10 NaOH gelöst und 1 Std. lang Luft durch die Lösung geleitet. Aus der angesäuerten Lösung wurde Sennidin erhalten. Wurde das Lufteinleiten auf 2 Std. erhöht, so entstand fast quantitativ Dirhein, welches durch Mikrosublimation gereinigt werden mußte.

7. UV-Spektrophotometrie

Die Messungen wurden im Zeiß-Spektrophotometer mit Monochromator M4Q in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke durchgeführt. Lösungsmittel: Methanol p. a. und n/100 methanolische KOH. Mol. Konzentration bei den monomeren Verbindungen = $1,47 \cdot 10^{-4}$, bei den bimolekularen $2,7 \cdot 10^{-4}$.

	Methan. Lösung				n/100 KOH (methanolisch)			
	Max. m μ		Min. m μ		Max. m μ		Min. m μ	
Monorhein	230	260	430	245	320	238 (288) (380) 510	(268)	350 420
Dirhein	230	258	432	240	325	238 (290) (390) 515	(268)	350 420
Aloe-Emodin	220	255	430	230	320	—	—	—
	283		278					

	Methanolische Lösung							
	Max. m μ				Min. m μ			
Monorheinanthron	220	265	295	365	240	280	318	
Monorheinanthranol	225	265	(295)	370	245	(280)	308	
Sennidin	215	270		382	250		322	
Chrysarobin	225	255	295	355	245	280	315	

8. IR-Spektroskopie

Monorhein, Dirhein und Sennidin A wurden in einem Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer in KBr als Lösungsmittel aufgenommen.

Konzentration: von Monorhein 300 γ /100 mg KBr
 von Dirhein 500 γ /300 mg KBr
 von Sennidin A 780 γ /300 mg KBr

9. Papierchromatographie

Sämtliche Versuche wurden papierchromatographisch verfolgt in den Systemen (a) wassergesättigtes Butanol, absteigend und (b) Petroläther(4)-Toluol(1)-Xylol(1)-Methanol(2), aufsteigend. Chromatographierpapier: Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl. Sprühreagenzien: 5%ige methanolische Kalilauge und gesättigte wäßrige Boraxlösung.

R_F-Werte in

	(a)	(b)
Sennidin	0,33	0,13
Dirhein	0,38	0,15
Monorhein	0,86	0,90
Monorheinanthranol	0,70	—
Rheum-Emodin	0,89	0,57
Monorheinanthron	0,94	—

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. L. Hörhammer, München 2, Karlstr. 29.

Lebenslauf

Am 14. 8. 1918 wurde ich, Irene Köhler, in Lust bei Staßfurt geboren. Ostern 1924 begann in der Volksschule in Eickendorf, Kreis Kalbe/Saale, meine Schulzeit, die Ostern 1937 mit der Reifeprüfung am Reformrealgymnasium in Rathenow endete. Anschließend genügte ich der Arbeitsdienstpflicht in Mühlberg/Elbe.

Nach zweijähriger Praktikantenausbildung in der Sonnen-Apotheke in Rendsburg legte ich Ende September 1939 in Schleswig das pharmazeutische Vorexamen ab.

Danach begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Technischen Hochschule in Braunschweig und setzte nach drei Trimestern das Studium in München fort. Nach dem vierten Trimester mußte ich — von der Teilnahme an einem weiteren Trimester ausgeschlossen — das Studium unterbrechen. Während dieser Zeit leistete ich den sozialen Berufsdienst in der Diana-Apotheke in Bad Kleinen/Meckl. ab. Mit Wiedereinführung der Semester nahm ich im Sommer 1941 das Studium wieder auf und beendete es am 12. 3. 1942 mit dem pharmazeutischen Staatsexamen an der Universität München. Gleichzeitig erhielt ich meine Bestallung als Apothekerin.

Vom 1. April 1942 bis 1. Oktober 1955 war ich in Apotheken in Berlin, Marienberg/Sachsen, Bergen bei Celle, Salzgitter, Lehrte, Hannover, Bad Neustadt und Höxter tätig.

Anfang Oktober 1955 begann ich am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München unter Leitung des Institutsdirektors, Herrn Professor Dr. L. Hörhammer, mit der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation.

